

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Mai 2002 (16.05.2002)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/38262 A1

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **B01F 3/08**,
3/12, F15D 1/02, B01F 13/00, B01D 19/00, B01J 19/08,
G01N 30/34, B01L 3/00

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHNELLE, Thomas** [DE/DE]; Koppenstrasse 65, 10243 Berlin (DE). **MÜLLER, Torsten** [DE/DE]; Hartriegelstrasse 39, 12439 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12995

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. November 2001 (09.11.2001)

(74) Anwalt: **HERTZ, Oliver**; V. Bezold & Sozien, Akademiestrasse 7, 80799 München (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 55 921.2 10. November 2000 (10.11.2000) DE

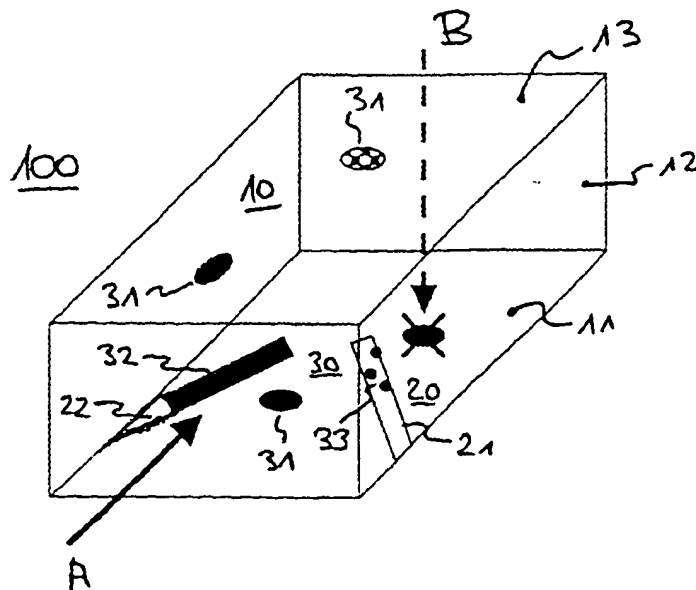
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **EVOTEC OAI AG** [DE/DE]; Schnackenburgallee 114, 22525 Hamburg (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, ZW).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR GENERATING MICROCONVECTIONS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR ERZEUGUNG VON MIKROKONVEKTIONEN



(57) Abstract: The invention relates to a method for generating a convective liquid motion in a fluidic microsystem (100). According to this method, a liquid in a microsystem is simultaneously exposed to an electrical field and a thermal gradient. The electrical field is generated by means of an electrode arrangement (20) which is subjected to a time-variant voltage, so that a time-variant electrical field is formed in the liquid area. The thermal gradient is produced by means of at least one radiation absorber (30-32), located in the compartment (10), which is exposed to at least one external radiation field.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren zur Erzeugung einer konvektiven Flüssigkeitsbewegung in einem fluidischen Mikrosystem (100) beschrieben, bei dem eine Flüssigkeit im Mikrosystem gleichzeitig einem elektrischen Feld und einem thermischen Gradienten ausgesetzt wird, wobei zur Erzeugung des elektrischen Feldes eine

Elektrodenanordnung (20) mit einer sich zeitlich verändernden Spannung beaufschlagt wird, so dass sich im Flüssigkeitsbereich ein zeitlich veränderliches, elektrisches Feld bildet, und zur Erzeugung des thermischen Gradienten mindestens ein Strahlungsabsorber (30-32), der im Kompartiment (10) angeordnet ist, mit mindestens einem äußeren Strahlungsfeld bestrahlt wird.

WO 02/38262 A1



TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren und Vorrichtung zur Erzeugung von Mikrokonvektionen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Erzeugung einer konvektiven Flüssigkeitsbewegung in einem fluidischen Mikrosystem, insbesondere ein Verfahren zum Vermischen oder Verwirbeln von Lösungen oder Partikelsuspensionen in einem fluidischen Mikrosystem unter gleichzeitiger Ausbildung elektrischer und thermischer Feldgradienten, und ein fluidisches Mikrosystem, das zur Umsetzung des Verfahrens eingerichtet ist.

Fluidische Mikrosysteme besitzen zahlreiche Anwendungen in der Biochemie, Medizin und Biologie, insbesondere zur Analyse und Manipulierung von gelösten Substanzen oder suspendierten Partikeln. Durch die Miniaturisierung und massive Parallelisierung der in Mikrosystemen (oder: Mikrochips) ablaufenden Prozesse ergeben sich besondere Vorteile für die Analyse und Synthese von in hoher kombinatorischer Vielfalt vorliegenden biologischen Makromolekülen (siehe G. H. W. Sanders et al. in Trends in Analytical Chemistry", Band 19/6, 2000, Seite 364 ff; W. Ehrfeld in "Topics in Current Chemistry", Herausgeber A. Manz et al., Band 194, Springer-Verlag, 1998, Seite 233 ff). Anwendungen der fluidischen Mikrosysteme ergeben sich insbesondere in der Grundlagenforschung, z. B. zur DNA- oder Proteinanalyse, oder auch in der Wirkstoffforschung (kombinatorische Chemie). Weitere Anwendungen ergeben sich bei der Analyse und Manipulierung einzelner biologischer Zellen oder Zellgruppen (siehe G. Fuhr et al. in "Topics in Current Chemistry", Herausgeber A. Manz et al., Band 194, Springer-Verlag, 1998, Seite 83 ff).

Ein generelles Problem fluidischer Mikrosysteme besteht darin, dass durch die geringen Dimensionen der in den Mikrochips gebildeten Kompartimente (z. B. Kanäle, Reservoirs usw.) im Submilli-

meterbereich hydrodynamische Flüssigkeitsströmungen kleine Reynolds-Zahlen besitzen. Flüssigkeiten durchlaufen fluidische Mikrosysteme als laminare Strömungen. Soll im Mikrosystem ein Durchmischen von Flüssigkeiten erfolgen, so würde dies bei benachbarten laminaren Strömungen lediglich auf Diffusion beruhen. Trotz der geringen Dimensionen des Mikrosystems würde die Diffusion beispielsweise von biologischen Makromoleküle relativ langsam erfolgen und damit der Durchsatz des Mikrosystems stark limitiert werden.

Es besteht ein Interesse an einer konvektiven Bewegung von Flüssigkeiten im Mikrosystem (Verwirbeln einer Flüssigkeit, Durchmischen mehrerer Flüssigkeiten), die mit geringer Trägheit und weitgehend unabhängig von den Eigenschaften der Flüssigkeit erfolgt und eine gute optische Beobachtbarkeit gewährleistet.

Es sind verschiedene Ansätze zur Einführung von Flüssigkeitsverwirbelungen oder -durchmischungen in Mikrosystemen bekannt. Die Verwendbarkeit mechanischer Mischer, wie sie in der Makrowelt üblicherweise eingesetzt werden, ist wegen des starken Verschleißes (Reibung) im Mikrosystem stark eingeschränkt. Mechanisch bewegliche Teile des Mikrosystems sind wegen der Anlagerung von Makromolekülen sehr stör anfällig. Des weiteren wird von W. Ehrfeld (siehe oben) beschrieben, Flüssigkeiten durch Aufteilen von Strömungen in Teilkanäle und anschließendes Vereinigen der Teilkanäle mit einer veränderten räumlichen Anordnung zu durchmischen. Diese Technik besitzt den Nachteil, dass in den Teilkanälen wiederum laminare Strömungen fließen. Eine vollständige Durchmischung wird nicht erreicht. Von S. Shoji wird in "Topics in Current Chemistry", Herausgeber A. Manz et al., Band 194, Springer-Verlag, 1998, Seite 167 ff, ein Durchmischen von Flüssigkeiten unter Verwendung von Trägheitskräften z. B. in langen, stark verwinkelten Kanälen beschrieben. Diese Technik besitzt jedoch den Nachteil, dass die Mikrosysteme einen kompli-

zierten Aufbau erhalten. Außerdem ist ein Durchmischen der Flüssigkeiten in den abgewinkelten Kanälen nur bei sehr hohen Flussgeschwindigkeiten (Reynolds-Zahl 2-100) erzielbar.

Es ist auch bekannt, durch die simultane Ausbildung von elektrischen und thermischen Feldgradienten in fluidischen Mikrosystemen eine konvektive Flüssigkeitsbewegung zu erzeugen. In Fig. 4 ist ein herkömmliches System zur konvektiven Flüssigkeitsbewegung schematisch illustriert, wie es beispielsweise aus WO 00/37165 bekannt ist. Ein Kompartiment 10' eines fluidischen Mikrosystems 100' wird beispielsweise von einer Partikelsuspension durchströmt (Pfeilrichtung A). Im Kompartiment 10' soll eine Verwirbelung der Flüssigkeit erfolgen. Hierzu ist am Boden 11' eine Elektrodenanordnung 20' vorgesehen, die zur Erzeugung eines elektrischen Feldgradienten quer zur Strömungsrichtung A eingerichtet ist. Gleichzeitig zur Erzeugung des elektrischen Feldgradienten wird die Flüssigkeit im Kompartiment 10' erwärmt. Durch die Erwärmung wird ein thermischer Gradient gebildet. Es erfolgt eine Schichtung der Flüssigkeit mit verschiedenen entsprechend dem thermischen Gradienten angeordneten Teilschichten, die jeweils verschiedene dielektrische Eigenschaften besitzen. Unter Wirkung des elektrischen Feldgradienten werden auf die verschiedenen Teilschichten Kräfte ausgeübt, die effektiv zu einer konvektiven Verwirbelung der Flüssigkeit führen. Zur Erzeugung des thermischen Gradienten wird in WO 00/37165 vorgeschlagen, durch eine transparente Deckfläche 13' einen Laserstrahl (Pfeilrichtung B) in die Flüssigkeit zu fokussieren. Die Flüssigkeit erwärmt sich lokal, so dass der gewünschte thermische Gradient ausgebildet wird. Der Fokus 40' wird mit Abstand vom Boden und den Seitenflächen (siehe Doppelpfeile) in der Flüssigkeit erzeugt.

Die in Fig. 4 illustrierte Erzeugung einer konvektiven Flüssigkeitsbewegung besitzt mehrere Nachteile. Die Erzeugung der loka-

len Erwärmung der Flüssigkeit setzt eine geeignete Strahlungsabsorption in der Flüssigkeit voraus. Für zahlreiche, insbesondere bei biologischen Anwendungen interessierende Lösungen oder Suspensionsmedien ist dadurch eine starke Einschränkung der zur Bestrahlung verwendbaren Laser gegeben. Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass suspendierte Partikel gegebenenfalls mit Lasern (optischen Fallen) im Mikrosystem manipuliert oder optisch detektiert werden sollen. Es kann zur gegenseitigen Störung der verschiedenen Bestrahlungen kommen. Schließlich ist die Reproduzierbarkeit der feld- und strahlungsinduzierten Konvektion eingeschränkt, da der Fokus zur Erzeugung der lokalen Erwärmung in der Flüssigkeit nur mit beschränkter Reproduzierbarkeit positioniert werden kann.

Die Aufgabe der Erfindung ist es, ein verbessertes Verfahren zur Erzeugung einer konvektiven Flüssigkeitsbewegung in einem fluidischen Mikrosystem bereitzustellen, mit dem die Nachteile herkömmlicher Techniken zum Durchmischen oder Verwirbeln von Flüssigkeiten überwunden werden. Das Verfahren soll insbesondere eine erweiterte Brauchbarkeit dahingehend besitzen, dass die konvektive Flüssigkeitsbewegung unabhängig vom Absorptionsverhalten oder anderen Eigenschaften der Flüssigkeit im Mikrosystem erfolgt und mit hoher Reproduzierbarkeit einstellbar ist. Die Aufgabe der Erfindung ist es auch, ein verbessertes Mikrosystem zur Umsetzung dieses Verfahrens bereitzustellen.

Diese Aufgaben werden mit einem Verfahren und einem Mikrosystem mit den Merkmalen gemäß den Patentansprüchen 1 bzw. 13 gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Die Grundidee der Erfindung ist es, die herkömmliche Technik zur konvektiven Flüssigkeitsbewegung durch simultane Ausübung elektrischer und thermischer Gradienten dahingehend weiterzuentwi-

ckeln, dass im jeweils interessierenden Kompartiment des Mikrosystems gleichzeitig zeitlich veränderliche elektrische Felder und durch Bestrahlung fester Strahlungsabsorber, die im Kompartiment angeordnet sind, mindestens ein thermischer Gradient erzeugt werden. Die Bereitstellung der Strahlungsabsorber im Mikrosystem besitzt den Vorteil, dass bei äußerer Bestrahlung eine lokale Erwärmung erfolgt und ein definierter thermischer Gradient unabhängig von den Eigenschaften der Flüssigkeit mit reproduzierbaren geometrischen Eigenschaften und ohne Störung anderer optischer Messungen oder Manipulationen im Mikrosystem erzeugt wird.

Erfindungsgemäß erfolgt die lokale Erwärmung im Mikrosystem durch Bestrahlung von Strahlungsabsorbern. Die Erwärmung wird mit einer Bestrahlungsquelle generiert, von der Energie gerichtet (fokussiert) und berührungslos auf die Strahlungsabsorber übertragen wird. Es besteht kein direkter mechanischer Kontakt zwischen den Strahlungsabsorbern und der Quelle des Strahlungsfeldes. Die Bestrahlungsquelle und Strahlungsabsorber sind vielmehr voneinander beabstandet. Die Erwärmung der Strahlungsabsorber erfolgt beispielsweise durch Fokussierung mindestens eines Laserstrahls auf Strahlungsabsorber oder eine gezielte Erwärmung durch hochfrequente Strahlung (Mikrowellenstrahlung).

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist das Verfahren zur konvektiven Flüssigkeitsbewegung zur Verwendung von Infrarotstrahlen absorbierenden Strahlungsabsorbern ausgelegt. Die Strahlungsabsorber sind vorzugsweise an Wandflächen des Kompartiments oder an Elektroden im Kompartiment vorgesehen. Besonders vorteilhaft ist die Ausbildung der mindestens einen Elektrode oder von Elektrodenteilen (z. B. Teilschichten, Oberflächenstrukturen) als Strahlungsabsorber. Damit wird ein direktes Erwärmen der Elektroden ermöglicht. Der thermische Gradient

wird automatisch im gleichen Flüssigkeitsbereich wie der elektrische Gradient erzeugt.

Die Frequenz der zeitlich veränderliche elektrische Felder wird anwendungsabhängig gewählt. Sie entspricht vorzugsweise der mittleren inversen dielektrischen Relaxationszeit der Flüssigkeit und beträgt beispielsweise für wässrige Lösungen mindestens 1 kHz oder für ölige Flüssigkeiten 1 Hz oder weniger.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Mikrosystem mit mindestens einem Kompartiment, das zur Realisierung der erfindungsgemäßen konvektiven Flüssigkeitsbewegung eingerichtet ist und hierzu insbesondere mindestens einen festen Strahlungsabsorber aufweist. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird vorzugsweise ein Mikrosystem mit mindestens einer äußeren Bestrahlungsquelle bereitgestellt, mit der der mindestens eine feste Strahlungsabsorber lokal erwärmt wird. Diese Kombination besitzt den besonderen Vorteil eines kompakten und vielseitig einsetzbaren Aufbaus.

Das erfindungsgemäße Mikrosystem hat den Vorteil eines vereinfachten Aufbaus. An beliebigen Orten im fluidischen Mikrosystem können Kompartimente mit Strahlungsabsorbern zur konvektiven Flüssigkeitsbewegung durch entsprechende Positionierung der Elektroden zur Erzeugung der elektrischen Felder und der Strahlungsabsorber vorgesehen sein.

Weitere Vorteile und Einzelheiten der Erfindung werden aus der Beschreibung der beigefügten Zeichnungen ersichtlich. Es zeigen:

Fig. 1: eine schematische Perspektivansicht eines Kompartiments eines fluidischen Mikrosystems, das zur Umsetzung des erfindungsgemäßen Verfahrens eingerichtet ist,

- Fig. 2: eine schematische Draufsicht auf eine Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Mikrosystems,
- Fig. 3: eine schematische Draufsicht auf eine weitere Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Mikrosystems, und
- Fig. 4: eine schematische Perspektivansicht eines herkömmlichen Mikrosystems, das zur konvektiven Flüssigkeitsbewegung eingerichtet ist (Stand der Technik).

Die Grundidee der Erfindung wird zunächst unter Bezug auf Fig. 1 erläutert, in der verschiedene Realisierungen von Strahlungsabsorbern illustriert sind. Die Umsetzung der Erfindung ist jedoch nicht auf die gleichzeitige Realisierung der verschiedenen Varianten beschränkt. Vielmehr können in der Praxis anwendungsabhängig einzelne oder mehrere der in Figur 1 dargestellten Strahlungsabsorber in einem Mikrosystem vorgesehen sein.

Fig. 1 zeigt ein Kompartiment 10 eines fluidischen Mikrosystems 100. Das Kompartiment 10 stellt einen beliebigen Ausschnitt des Mikrosystems 100 dar und wird beispielsweise durch einen Kanal, ein Reservoir, einen Zusammenfluß, einen Abzweig oder eine andere Struktur im Mikrosystem gebildet. Das Kompartiment 10 wird beispielsweise von einer Partikelsuspension in Pfeilrichtung A durchströmt und umfasst mindestens einen Boden 11 und Seitenflächen 12. Auf der oberen Seite kann das Kompartiment 10 offen oder durch eine Deckfläche 13 verschlossen sein. Die Querschnittsdimensionen des Kompartiments 10 liegen typischerweise im Submillimeterbereich. Weitere Einzelheiten des fluidischen Mikrosystems 100, insbesondere seiner Funktion, seiner Herstellung und seines Aufbaus sind an sich bekannt und werden daher hier im Einzelnen nicht erläutert.

Im Kompartiment 10 soll die in Pfeilrichtung A fließende (oder auch eine ruhende) Flüssigkeit konvektiv bewegt werden. Hierzu ist im Kompartiment 10 eine Elektrodenanordnung 20 zur Ausbildung eines zeitlich veränderlichen elektrischen Feldes vorgesehen. Die Elektrodenanordnung 20 umfaßt mindestens eine freie, vorzugsweise jedoch mindestens zwei Elektroden 21, 22, die an einer oder mehreren Wänden des Kompartiments 10 angeordnet sind. In Fig. 1 sind beispielhaft 2 streifenförmige Elektroden 21, 22 am Boden 11 illustriert. Anschlussleitungen zur Verbindung mit einer Spannungsquelle (nicht dargestellt) sind in an sich bekannter Weise vorgesehen.

Im Kompartiment 10 sind des weiteren Strahlungsabsorber 30 angeordnet. Ein Strahlungsabsorber ist ein strahlungsabsorbierender Bereich, der im Kompartiment mit einer definierten räumlichen Begrenzung ausgebildet ist. Dies kann durch Einbringung und Strukturierung strahlungsabsorbierender Materialien im Kompartiment 10 und/oder Fokussierung eines äußeren Strahlungsfeldes (Pfeilrichtung B) auf feste Komponenten des Kompartiments 10 (z. B. Elektroden, Wände) erfolgen. Dies bedeutet, dass Strahlungsabsorber gegebenenfalls durch Wandbereiche oder nicht-leitende Erweiterungen der Elektroden gebildet werden können. Als Strahlungsabsorber sind insbesondere Absorberflächen 31 an den verschiedenen Wänden des Kompartiments 10 (Boden 11, Seitenflächen 12, Deckfläche 13) vorgesehen. Die Absorberflächen 31 bestehen aus einem geeignet gewählten Material, das eine möglichst hohe Absorption für das äußere Strahlungsfeld besitzt. Die Größe der Strahlungsabsorber ist anwendungsabhängig an die Dimension des Kompartiments 10 und gegebenenfalls die Form des äußeren Strahlungsfeldes (insbesondere Fokussierbarkeit) angepasst und ist vorzugsweise wenigstens gleich der halben Wellenlänge der verwendeten Strahlung gewählt. Die Größe liegt beispielsweise im Bereich 0.5 bis 25 μm .

Gemäß einer bevorzugt realisierten Variante werden Strahlungsabsorber durch mindestens eine Elektrode als Ganzes (Bezugszeichen 32) oder eine strahlungsabsorbierende Oberflächenstruktur 33 auf mindestens einer Elektrode (siehe Elektrode 21) gebildet. Wenn als äußeres Strahlungsfeld Infrarotlicht verwendet wird, bestehen die Elektroden 21, 22 vorzugsweise aus einem im infraroten Spektralbereich "schwarzen" Material, wie z. B. Titan, Tantal oder Platin. Es können auch Mehrschichtelektroden verwendet werden, die z. B. aus Titan/Platin oder Chrom/Gold bestehen. Alternativ ist auch die Verwendung von Elektroden aus einem leitfähigen, transparenten Material (z. B. ITO, leitfähige Polymere) möglich, auf dem absorbierende Bereiche vollständig deckend oder strukturiert (wie bei der Elektrode 21 illustriert) aufgebracht sind.

Ein Verwirbeln oder Durchmischen erfolgt im Kompartiment 10 nach Mechanismen, wie sie z. T. von der herkömmlichen konvektiven Flüssigkeitsbewegung bekannt sind. Durch Ausbildung elektrischer Felder in inhomogenen Medien werden Spannungen induziert, unter deren Wirkung Flüssigkeitsbewegungen auftreten. Wegen der geringen geometrischen Dimensionen im Mikrosystem werden Feldstärkegradienten im kV- bis MV-Bereich realisiert, unter deren Wirkung Mikrowirbel erzeugt werden. Zur Inhomogenisierung des Mediums (der Flüssigkeit im Kompartiment 10) erfolgt die Ausbildung des lokalen thermischen Gradienten. Durch lokales Erwärmen der Strahlungsabsorber steigt deren Temperatur. In der Flüssigkeit bildet sich ein Temperaturfeld mit einem Gradienten aus. Vorzugsweise erfolgt das direkte Erwärmen der Elektroden 21, 22 mit Infrarotstrahlung, z. B. mit einem Infrarotlaser. Der besondere Vorteil dieser Ausführungsform liegt darin, dass definiert die Gebiete der höchsten Feldstärke erwärmt und damit elektrisch inhomogen werden, was zu einer besonders effektiven Verwirbelung führt. Die erfindungsgemäß angeordneten Strahlungsabsorber ermöglichen ferner, dass die Wirbel lokal beschränkt

werden und die Trägheit des Systems wegen der kleinen zu erwärmenden Volumina besonders gering (< 0.1 s) ist. Ein weiterer Vorteil ergibt sich in fluidischen Mikrosystemen, die zur dielektrophoretischen Manipulation von suspendierten Partikeln eingerichtet sind. In diesen Fällen kann die Elektrodenanordnung 20 gleichzeitig zur Ausbildung des zeitlich veränderlichen elektrischen Feldes und zur dielektrophoretischen Manipulierung der Partikel (z. B. von biologischen Zellen) verwendet werden (siehe Fig. 3).

Die Einkopplung des Strahlungsfeldes erfolgt von außen durch mindestens eine transparente Wand des Kompartiments 10 oder durch eine optische Faser. Die Einkopplung des Strahlungsfeldes erfolgt vorzugsweise in einer Richtung (B), die von der Strömungsrichtung (A) im Kompartiment abweicht. Zur Einkopplung durch eine Wand ist beispielsweise die Deckfläche 13 oder der Boden 11 aus einem transparenten Material (z. B. Kunststoff, Glas oder dgl.) hergestellt.

Die Bestrahlung des Kompartiments 10 kann je nach Bauform und Absorptionseigenschaften der Strahlungsabsorber mit einem aufgeweiteten oder einem fokussiertem Strahl erfolgen. Es können Einfokus- oder Mehrfokuslaser verwendet werden. Bei Bestrahlung mit aufgeweitetem Strahl können mehrere Strahlungsabsorber gleichzeitig erwärmt werden. Entsprechend der geometrischen Anordnung der Strahlungsabsorber ergibt sich ein bestimmtes Wirbelmuster im Kompartiment 10. Bei fokussierter Bestrahlung wird mindestens ein Fokus (siehe z. B. Bezugszeichen 40) entsprechend auf mindestens einen Strahlungsabsorber gerichtet. Die Bestrahlung erfolgt vorzugsweise senkrecht zu den Boden-, Deck- oder Seitenflächen des Kompartiments.

Um die Bestrahlung der Strahlungsabsorber unabhängig vom Zustand des Mikrosystems und den Eigenschaften der Flüssigkeit im Kom-

partment 10 sicherzustellen, ist vorzugsweise die Wand, auf der sich ein oder mehrere Strahlungsabsorber, wie z. B. die Elektroden, befinden, aus einem transparenten Material hergestellt. Beispielsweise ist vorgesehen, dass auf einem transparenten Boden 11 Elektroden aus einem infrarotabsorbierenden Material oder Mehrschichtelektroden mit bodenseitig angeordnetem infrarot absorbierenden Material angeordnet sind.

Wenn ganze Teilbereiche der Kompartimentwände herstellungsbedingt aus infrarotabsorbierendem Material bestehen, kann auf die Anbringung gesonderter Strahlungsabsorber auch verzichtet werden. In diesem Fall wird das erfindungsgemäße Verfahren dadurch umgesetzt, dass das äußere Strahlungsfeld auf die Wand des Kompartiments fokussiert wird. Der Fokus befindet sich vorzugsweise unmittelbar an die Elektroden angrenzend z. B. auf dem Boden 11 oder der Deckfläche 13.

Das äußere Strahlungsfeld kann auch durch hochfrequente elektromagnetische Strahlung gebildet werden, die ein induktives Heizen der Elektrodenanordnung 20 bewirkt. Es kann auch eine Erwärmung (thermische Bestrahlung) der Elektrodenanordnung durch in der Wand (z. B. den Boden 11) des Kompartiments 10 versenkte Heizelemente vorgesehen sein.

Fig. 2 zeigt ein Ausführungsbeispiel eines erfindungsgemäßen Mikrosystems 100 in schematischer Draufsicht. Zwei Kanäle 15, 16, die jeweils durch Seitenflächen 12 begrenzt sind, werden mit unterschiedlichen Flüssigkeiten durchströmt und münden in einen gemeinsamen Kanal 17. Das Kompartiment 10, in dem eine Durchmischung der Flüssigkeiten erfolgen soll, ist an der gemeinsamen Mündung der Kanäle 15, 16 vorgesehen, könnte aber auch stromabwärts mit Abstand von der Mündung im Kanal 17 angeordnet sein. Die Elektrodenanordnung 20 umfasst zwei gestrichelt eingezeichnete Elektroden 21, 22, die am Boden 12 des Kompartiments 10 an-

geordnet sind, und zwei durchgezogen gezeichnete Elektroden 23, 24, die den Bodenelektroden entgegengesetzt an der (nicht eingezeichneten) Deckfläche des Kompartiments 10 angeordnet sind. Die Bestrahlung des Kompartiments 10 erfolgt senkrecht zur Zeichenebene aus Blickrichtung des Betrachters. Der Boden 11 bildet die von der Bestrahlung abgewandte Seite. Die Deckfläche ist die der Bestrahlung zugewandte Seite des Kompartiments 10.

Die Elektroden 21-24 sind mit einer externen Wechselspannungsquelle verbunden. Zwischen den Elektroden wird ein elektrisches Wechselfeld erzeugt. Durch die äußere Bestrahlung erfolgt ein Aufheizen einzelner oder aller Elektroden. Beispielsweise kann vorgesehen sein, dass nur die oberen, der Bestrahlung zugewandten Elektroden erwärmt werden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform sind die an den Boden- und Deckflächen vorgesehenen Elektroden verschieden geformt ausgebildet, so dass sie bei Projektion aus der Bestrahlungsrichtung nicht deckungsgleich sind. Dies ermöglicht, wahlweise nur die unteren oder nur die oberen Elektroden am Boden bzw. der Deckfläche des Kompartiments zu bestrahlen. Die Asymmetrie der Elektroden ist in Fig. 2 illustriert. Die unteren Elektroden 21, 22 besitzen eine größere Länge, so dass sie über die Projektion der oberen Elektroden 23, 24 hinausragen. Bei Fokussierung der äußeren Bestrahlung auf die Enden der unteren Elektroden 21, 22 (Bezugszeichen 40) werden nur die unteren Elektroden erwärmt.

Durch die Erwärmung entsteht eine Inhomogenität der durch das Kompartiment 10 fließenden Flüssigkeiten. Unter Wirkung des elektrischen Wechselfeldes entsteht in dem durch die Elektroden und die Strahlungsabsorber aufgespannten Flüssigkeitsbereich eine konvektive Umwälzung der Flüssigkeiten, so dass diese vermischt werden.

In Fig. 3 ist ein weiteres Ausführungsbeispiel der Erfindung in schematischer Draufsicht illustriert, bei dem das Mikrosystem 100 ebenfalls zwei am Kompartiment 10 zusammenlaufende Kanäle 15, 16 aufweist. Bei diesem Ausführungsbeispiel wird die Elektrodenanordnung 20 durch einen Elektrodenoktopol gebildet. Vier Elektroden 21-24 (mit großen Durchmessern gezeigt) befinden sich am Boden 11 des Kompartiments 10. Die übrigen vier Elektroden 25-28 sind an der (nicht eingezeichneten) Deckfläche angeordnet. Der Elektrodenoktopol bildet bei Beaufschlagung mit rotierenden elektrischen Spannungen einen Feldkäfig, in dem in an sich bekannter Weise ein Partikel (z. B. eine biologische Zelle) suspendiert gehalten werden kann.

Die Aufgabe der in Fig. 3 illustrierten Anordnung besteht darin, den Partikel 50 gleichzeitig mit den aus den Kanälen 15 und 16 anströmenden Flüssigkeiten zu behandeln. Die Elektrodenanordnung 20 wird simultan zur Ausbildung des dielektrischen Feldkäfigs und zur Erzeugung der elektrischen Wechselfelder zur konvektiven Flüssigkeitsbewegung verwendet. Da analog zu der Darstellung in Fig. 2 die unteren und oberen Elektroden in Bestrahlungsrichtung nicht deckungsgleich sind, können die unteren Elektroden bei den Punkten 40 von außen fokussiert bestrahlt und damit erwärmt werden. Die einströmenden Flüssigkeiten werden lokal im Bereich des Feldkäfigs verwirbelt.

Abweichend von der dargestellten Ausführungsform könnte ein Durchmischen der Flüssigkeit auch mit einer planaren Elektrodenanordnung erzielt werden, die nur mit Spannungen beaufschlagte Elektroden 21-24 am Boden 11 umfasst, während auf der der Bestrahlung zugewandten Seite keine oder freie (floatende) Elektroden vorgesehen sind. Dabei erfolgt die Durchmischung jedoch mit einer geringeren Effektivität.

Die in der vorstehenden Beschreibung, den Zeichnungen und den Ansprüchen offenbarten Merkmalen der Erfindung können sowohl einzeln als auch in beliebiger Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausgestaltungen von Bedeutung sein.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Erzeugung einer konvektiven Flüssigkeitsbewegung in einem fluidischen Mikrosystem (100), bei dem eine Flüssigkeit in mindestens einem Kompartiment des Mikrosystems gleichzeitig einem elektrischen Feld und einem thermischen Gradienten ausgesetzt wird, wobei zur Erzeugung des elektrischen Feldes eine Elektrodenanordnung (20) mit einer sich zeitlich verändernden Spannung beaufschlagt wird, so dass sich im Flüssigkeitsbereich ein zeitlich veränderliches, elektrisches Feld bildet,

dadurch gekennzeichnet, dass

zur Erzeugung des thermischen Gradienten mindestens ein Strahlungsabsorber (30-32), der im Kompartiment (10) angeordnet ist, mit mindestens einem äußeren Strahlungsfeld lokal bestrahlt wird.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, bei dem das mindestens eine äußere Strahlungsfeld auf den mindestens einen Strahlungsabsorber (30) gerichtet wird, der durch eine Absorberfläche (31) an einer Wand des Kompartiments, eine Elektrode (32) der Elektrodenanordnung (20) oder eine strahlungsabsorbierende Oberflächenstruktur (33) auf einer Elektrode der Elektrodenanordnung (20) gebildet wird.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, bei dem es sich bei dem äußeren Strahlungsfeld um elektromagnetische Strahlung handelt.

4. Verfahren gemäß Anspruch 3, bei dem als elektromagnetische Strahlung (i) Infrarotstrahlung oder (ii) hochfrequente Strahlung, mit der der mindestens eine Strahlungsabsorber induktiv geheizt wird, verwendet wird.

5. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, bei dem das mindestens eine äußere Strahlungsfeld durch einen Einzelfokus- oder Multifokus-Laser gebildet wird.
6. Verfahren gemäß Anspruch 5, bei dem die Wellenlänge des Lasers in einem Wellenlängenbereich ausgewählt wird, in dem die Flüssigkeit und in der Flüssigkeit suspendierte Partikel keine oder eine im Vergleich zur Absorption des mindestens einen Strahlungsabsorbers vernachlässigbare Absorption aufweisen.
7. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem das Strahlungsfeld durch eine transparente Wand des Kompartiments oder mit einer Lichtleiterfaser in das Kompartiment eingekoppelt wird.
8. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem zur Ausbildung des thermischen Gradienten mehrere Strahlungsabsorber im Kompartiment gleichzeitig oder alternierend bestrahlt werden.
9. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die zeitliche Änderung der elektrischen Felder durch Beaufschlagung der Elektrodenanordnung mit einer Wechselspannung erzeugt wird, deren Frequenz mindestens 1 kHz beträgt.
10. Verfahren gemäß Anspruch 9, bei dem die Elektrodenanordnung mit Wechselspannungen beaufschlagt wird, deren Frequenz der mittleren inversen dielektrischen Relaxationszeit der Flüssigkeit entspricht.
11. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem eine Vielzahl von Strahlungsabsorbern kaskadenförmig in einem Kanal des Mikrosystems (100) bestrahlt wird.

12. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die Elektroden der Elektrodenanordnung mit Spannungen beaufschlagt werden, die gleichzeitig zur Erzeugung der elektrischen zeitlich veränderlichen Felder und von Wechselfeldern zur dielektrischen Manipulation von Partikeln eingerichtet sind, die in der Flüssigkeit suspendiert sind.

13. Fluidisches Mikrosystem (100) mit mindestens einem Kompartiment (10) zur Aufnahme und/oder Durchströmung einer Flüssigkeit und einer Elektrodenanordnung (20), die zur Erzeugung zeitlich veränderlicher elektrischer Felder im Kompartiment (10) eingerichtet ist,

dadurch gekennzeichnet, dass

im Kompartiment mindestens ein fester Strahlungsabsorber (30-33) angeordnet ist, der mindestens einen strahlungsabsorbierenden Bereich mit einer definierten räumlichen Begrenzung bildet.

14. Mikrosystem gemäß Anspruch 13, bei dem das Mikrosystem zusätzlich eine Bestrahlungsquelle umfasst.

15. Mikrosystem gemäß Anspruch 13 oder 14, bei dem der mindestens eine Strahlungsabsorber (30) durch mindestens eine Absorberfläche (31) auf einer Wand des Kompartiments, eine Elektrode (32) der Elektrodenanordnung (20) oder eine strahlungsabsorbierende Oberflächenstruktur (33) auf mindestens einer Elektrode (22) gebildet wird.

16. Mikrosystem gemäß Anspruch 13, 14 oder 15, bei der der strahlungsabsorbierende Bereich jeweils durch ein Infrarotstrahlung absorbierendes Material gebildet wird.

17. Mikrosystem gemäß Anspruch 16, bei der der strahlungsabsorbierende Bereich jeweils durch Titan, Platin, Tantal und/oder Silizium gebildet wird.

18. Mikrosystem gemäß einem der Ansprüche 13 bis 17, bei dem mindestens eine Wand des Kompartiments (10) aus einem transparenten Material besteht.

19. Mikrosystem gemäß einem der Ansprüche 13 bis 18, bei dem mindestens eine Elektrode aus transparentem, elektrisch leitfähigem Material besteht.

20. Mikrosystem gemäß einem der Ansprüche 13 bis 19, bei dem die Elektroden der Elektrodenanordnung (20) im Kompartiment (10) räumlich versetzt angeordnet sind, so dass eine direkte Bestrahlung von Elektroden mit einer äußeren Bestrahlungsquelle ermöglicht wird.

1/2

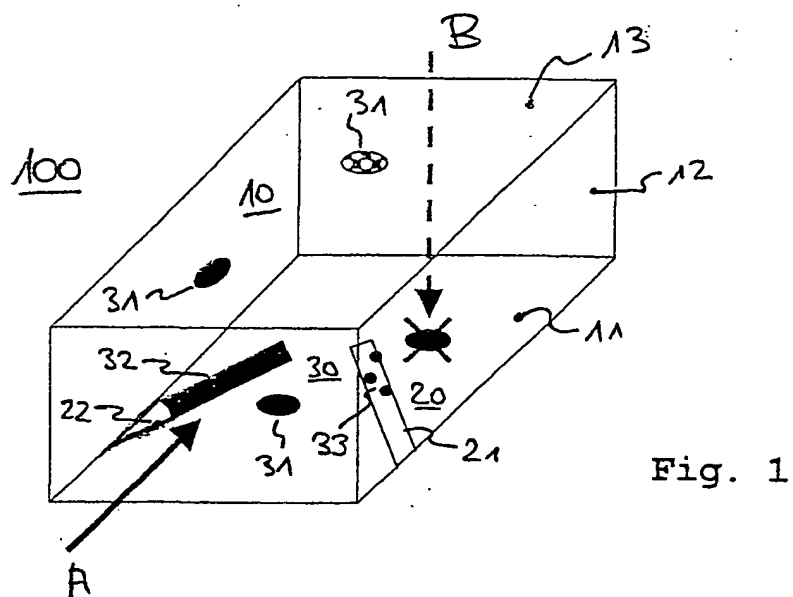


Fig. 1

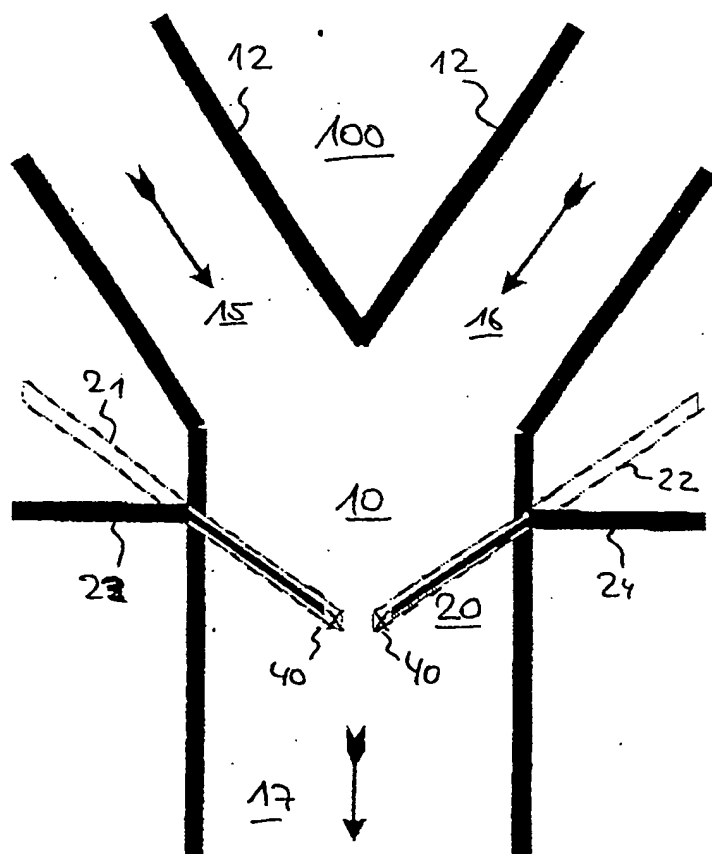


Fig. 2

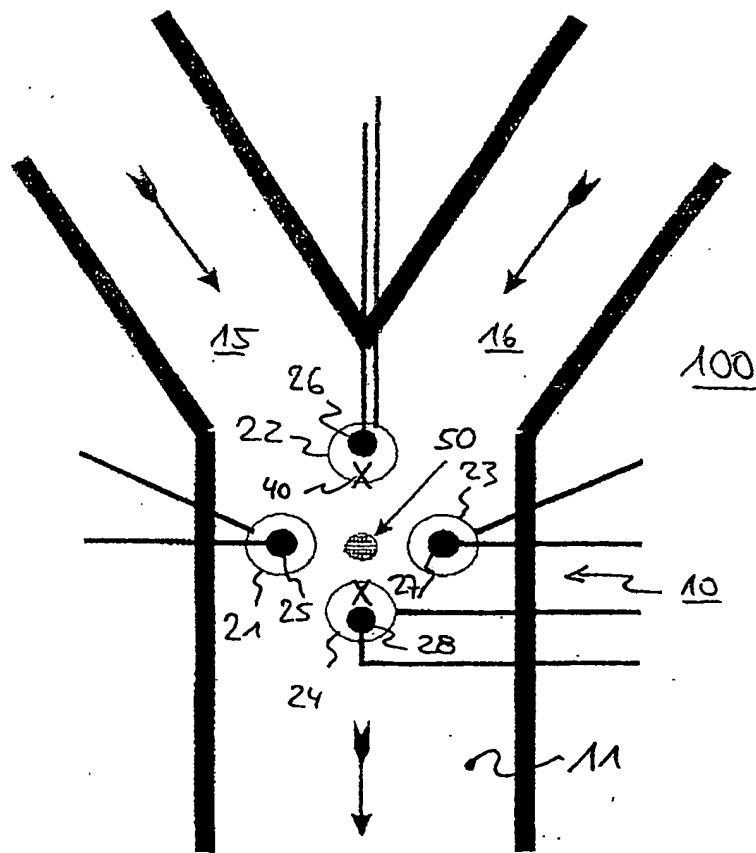


Fig. 3

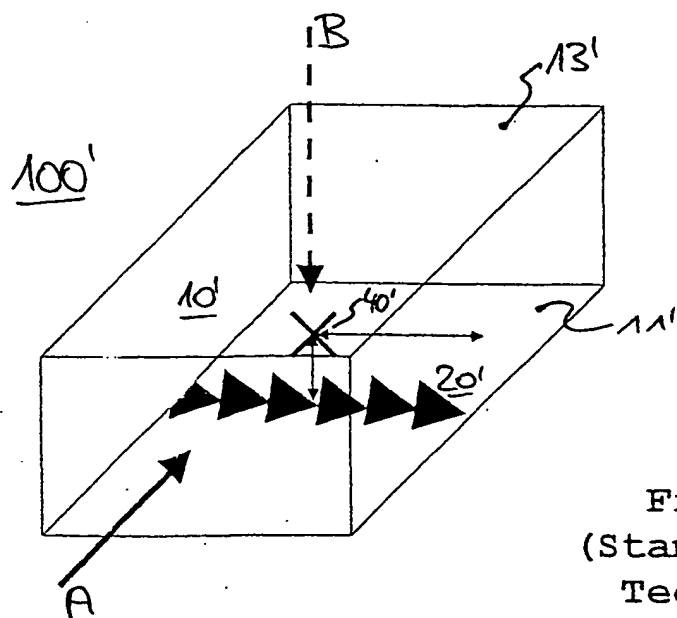


Fig. 4
(Stand der
Technik)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l Application No
 PCT/EP 01/12995

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

 IPC 7 B01F3/08 B01F3/12 F15D1/02 B01F13/00 B01D19/00
 B01J19/08 G01N30/34 B01L3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01F F15D B01D B01J G01N B01L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 198 59 461 A (EVOTEC BIOSYSTEMS AG) 29 June 2000 (2000-06-29) claims; figures & WO 00 37165 A 29 June 2000 (2000-06-29) cited in the application	1,13
A	MELCHER, J.R. ET AL: "Traveling-wave bulk electroconvection induced across a temperature gradient" PHYSICS OF FLUIDS, vol. 10, no. 6, 6 June 1967 (1967-06-06), page 1178-1185 XP000910309 New York, USA abstract	1,13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 April 2002

Date of mailing of the international search report

06/05/2002

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cordero Alvarez, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/EP 01/12995

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FUHR G. ET AL: "pumping of water solutions in microfabricated electrohydrodynamic systems" PROCEEDINGS OF THE WORKSHOP ON MICRO ELECTRO MECHANICAL SYSTEMS, vol. workshop 5, 1992, page 25-30 XP010057233 New York, USA abstract	1,13
A	US 3 907 521 A (D.B.MCCONNELL) 23 September 1975 (1975-09-23) claims	1,13
A	DD 128 371 A (TECHNISCHE UNIVERSITÄT DRESDEN) 16 November 1977 (1977-11-16) claims	13
A	US 6 086 243 A (P.H.PAUL ET AL) 11 July 2000 (2000-07-11) claims	1,13
A	US 5 788 819 A (T.ONISHI ET AL) 4 August 1998 (1998-08-04) claims	1

Form PCT/ISA/210 (Indication of non-relevant documents) / 1-10-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/EP 01/12995

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19859461	A	29-06-2000	DE 19859461 A1	29-06-2000
			WO 0037165 A1	29-06-2000
			EP 1140343 A1	10-10-2001
US 3907521	A	23-09-1975	CA 997708 A1	28-09-1976
DD 128371	A	16-11-1977	DD 128371 A1	16-11-1977
US 6086243	A	11-07-2000	NONE	
US 5788819	A	04-08-1998	JP 6141528 A	20-05-1994
			JP 6160285 A	07-06-1994
			JP 6201698 A	22-07-1994
			JP 6221987 A	12-08-1994
			AT 156312 T	15-08-1997
			DE 69312628 D1	04-09-1997
			DE 69312628 T2	12-02-1998
			EP 0595290 A2	04-05-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/12995

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 B01F3/08 B01F3/12 F15D1/02 B01F13/00 B01D19/00
 B01J19/08 G01N30/34 B01L3/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B01F F15D B01D B01J G01N B01L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 198 59 461 A (EVOTEC BIOSYSTEMS AG) 29. Juni 2000 (2000-06-29) Ansprüche; Abbildungen & WO 00 37165 A 29. Juni 2000 (2000-06-29) in der Anmeldung erwähnt	1,13
A	MELCHER, J.R. ET AL: "Traveling-wave bulk electroconvection induced across a temperature gradient" PHYSICS OF FLUIDS, Bd. 10, Nr. 6, 6. Juni 1967 (1967-06-06), Seite 1178-1185 XP000910309 New York, USA Zusammenfassung	1,13



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Δ Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. April 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06/05/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cordero Alvarez, M

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	FUHR G. ET AL: "pumping of water solutions in microfabricated electrohydrodynamic systems" PROCEEDINGS OF THE WORKSHOP ON MICRO ELECTRO MECHANICAL SYSTEMS, Bd. workshop 5, 1992, Seite 25-30 XP010057233 New York, USA Zusammenfassung ----	1,13
A	US 3 907 521 A (D.B.MCCONNELL) 23. September 1975 (1975-09-23) Ansprüche ----	1,13
A	DD 128 371 A (TECHNISCHE UNIVERSITÄT DRESDEN) 16. November 1977 (1977-11-16) Ansprüche ----	13
A	US 6 086 243 A (P.H.PAUL ET AL) 11. Juli 2000 (2000-07-11) Ansprüche ----	1,13
A	US 5 788 819 A (T.ONISHI ET AL) 4. August 1998 (1998-08-04) Ansprüche -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. nales Aktenzeichen
PCT/EP 01/12995

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19859461	A	29-06-2000	DE 19859461 A1	29-06-2000
			WO 0037165 A1	29-06-2000
			EP 1140343 A1	10-10-2001
US 3907521	A	23-09-1975	CA 997708 A1	28-09-1976
DD 128371	A	16-11-1977	DD 128371 A1	16-11-1977
US 6086243	A	11-07-2000	KEINE	
US 5788819	A	04-08-1998	JP 6141528 A	20-05-1994
			JP 6160285 A	07-06-1994
			JP 6201698 A	22-07-1994
			JP 6221987 A	12-08-1994
			AT 156312 T	15-08-1997
			DE 69312628 D1	04-09-1997
			DE 69312628 T2	12-02-1998
			EP 0595290 A2	04-05-1994